

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 277/34			C 0 7 D 277/34	
277/36			277/36	
417/06	2 1 3		417/06	2 1 3
// A 6 1 K 31/425	A E D		A 6 1 K 31/425	A E D
31/44	A D P		31/44	A D P
				発明の数 1 (全 12 頁)

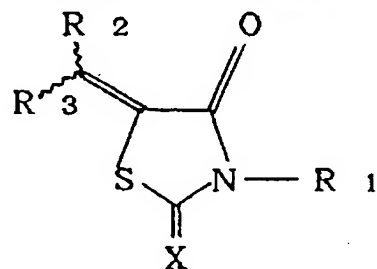
(21) 出願番号	特願昭62-209500	(73) 特許権者	999999999 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町 3 丁目 25 番地
(22) 出願日	昭和62年(1987) 8 月 24 日	(72) 発明者	水田 泰之 兵庫県芦屋市浜風町 8 番 18 - 5 号
(65) 公開番号	特開平1-52765	(72) 発明者	村田 誠 京都府京都市東山区今熊野宝蔵町62番
(43) 公開日	平成 1 年(1989) 2 月 28 日	(72) 発明者	成戸 俊介 奈良県生駒市あすか野北 2 丁目 7 番 18 号
		(72) 発明者	藤谷 武一 大阪府堺市三原台 3 丁目 13 番 20 号
		(72) 発明者	門河 敏明 大阪府枚方市岡南町 4 番 3 号
		(74) 代理人	弁理士 坪井 有四郎
		審査官	岡部 義恵

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チアゾリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式で表わされるチアゾリジン誘導体及び*

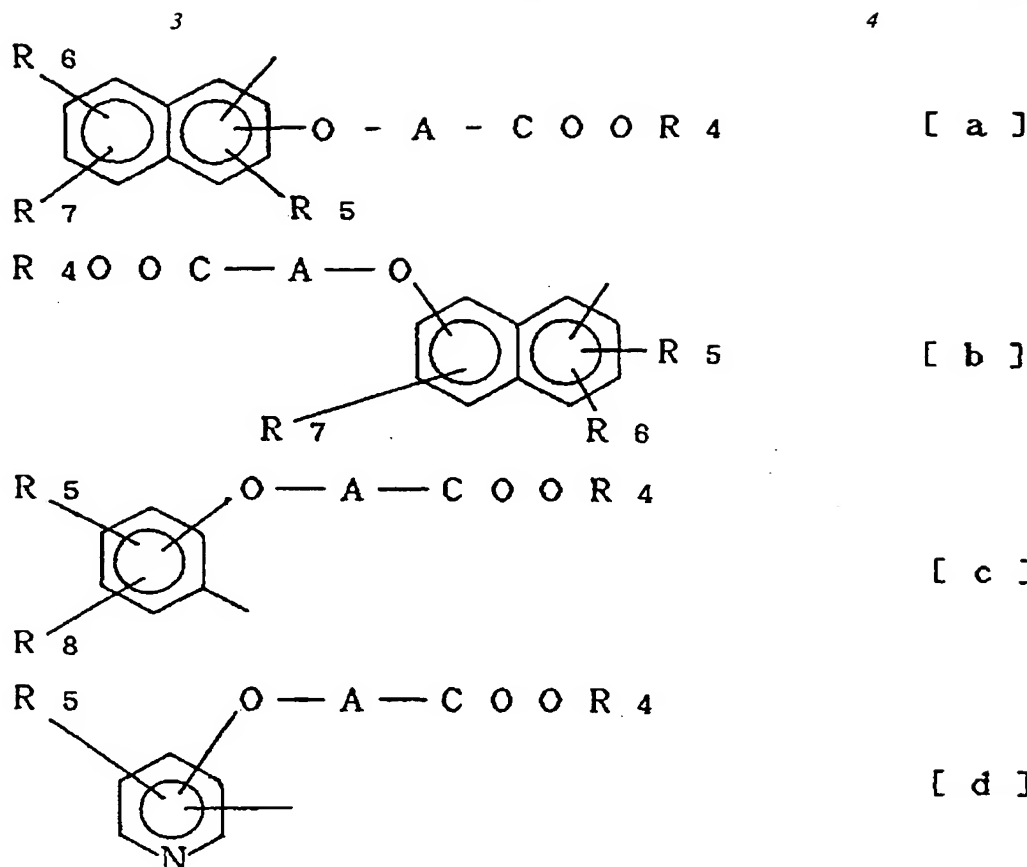


(I)

(式中、R₁は水素原子、カルボキシル若しくは低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよいC₁-15アルキル、又はアシルで置換されていてもよいアミノを意味

*その塩類

し、R₂は水素原子又は低級アルキルを意味し、Xは硫黄原子又は酸素原子を意味し、R₃は次の式 [a]、[b]、[c] 又は [d] で表される基を意味する。



ここにおいて、 R_1 は水素原子、低級アルキル又はアラルキルを表わし、 $R_5 \sim R_8$ は同じく又は異なって水素原子、ハイドロキシ、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、ニトリル、トリフルオロメチル又はアミノを表わし、 A は低級アルキレン又は低級アルケニレンを表わすが、 X が硫黄原子であり、 R_5 及び R_8 が共に水素原子であり、

R_1 が水素原子、エチル又はカルボキシメチルである場合は、 A は C_2 以上の低級アルキレン又は C_3 以上の低級アルケニレンを表わす。）

【発明の詳細な説明】

産業上の利用分野

本発明はアルドースリダクターゼ（以下ARと略す）阻害作用を有するチアゾリジン誘導体及びその塩に関する。

従来の技術

Bull. Soc. Chim. Belg., 72, 87~90 (1962) には、本発明の化合物に類似した化合物を、抗菌作用、成長調節作用を期待して合成したことが記載されているが、これら

の化合物がAR阻害作用を有することを開示ないし示唆する記載はない。

又、特開昭57-28074, 同57-40478, 同60-136575, 同60-156387, 同61-27984, 同61-53271及び同61-56175には、AR阻害作用を有する化合物が開示されている。

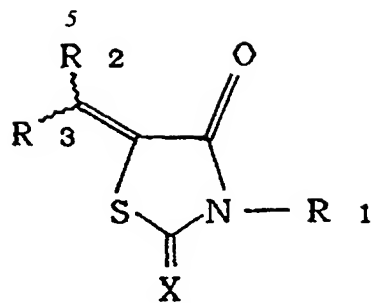
しかし、本発明の化合物は、これらの出願に開示されている化合物とは芳香環上にカルボキシ低級アルコキシを置換基として有する点で構造的に全く異なっている。

発明の内容

ARIは、生体内でグルコース、ガラクトース等のアルドースを、ソルビトール、ガラクトitol等のポリオールに還元する酵素である。一方、糖尿病合併症（糖尿病性白内障、網膜症、神経障害、腎症等）の発症、進行にはARにより生じたソルビトール、ガラクトitol等の組織、臓器への蓄積が関与することが知られている。

本発明の化合物は強いAR阻害作用を有し、糖尿病合併症の予防及び治療に有用である。

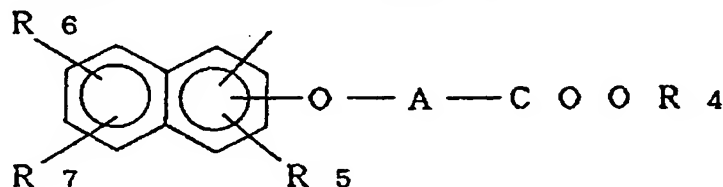
本発明は次式で表わされるチアゾリジン誘導体及びその塩



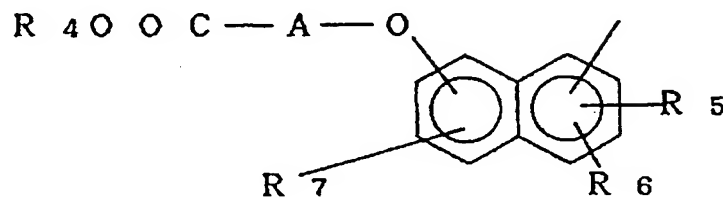
(I)

(式中、R₁は水素原子、カルボキシル若しくは低級アル
コキシカルボニルで置換されていてもよいC₁-15アルキ
ル、又はアシルで置換されていてもよいアミノを意味

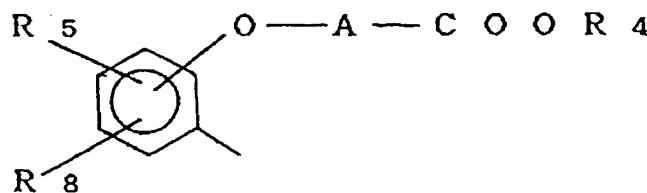
*し、R₂は水素原子又は低級アルキルを意味し、Xは硫黄
10 原子又は酸素原子を意味し、R₃は次の式 [a]、
* [b]、[c] 又は [d] で表される基を意味する。



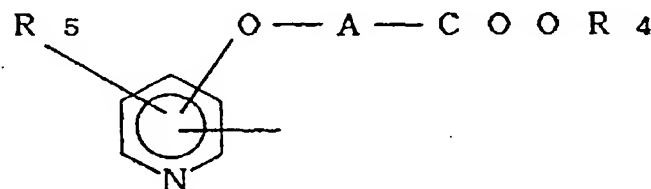
[a]



[b]



[c]



[d]

ここにおいて、R₄は水素原子、低級アルキル又はアラル
キルを表わし、R₅~R₈は同じく又は異なつて水素原子、
ハイドロキシ、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アル
コキシ、ニトリル、トリフルオロメチル又はアミノを表
わし、Aは低級アルキレン又は低級アルケニレンを表わ
すが、R₅及びR₈が共に水素原子であり、R₁が水素原子、
エチル又はカルボキシメチルである場合は、AはC₂以上
の低級アルキレン又はC₃以上の低級アルケニレンを表わ
す。) 40

に関する。

本明細書において、アルキル、アルコキシ、アルキレ
ン及びアルケニレンは直鎖状又は分枝鎖状のいずれでも
よい。

低級アルキルとは、炭素原子数1~6個のものを意味
し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピ

ル、ブチル等が挙げられる。

低級アルコキシとは、炭素原子数1~6個のものを意
味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イ
ソプロポキシ等が挙げられる。

低級アルキレンとは、炭素数1~10個のものを意味
し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テト
ラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタ
メチレン等が挙げられる。

低級アルケニレンとは1~2位間以外の位置に二重結
合を有する炭素数3~6個のものを意味し、例えば、2
-プロピレン、2-ブテニレン、3-メチル-2-ブテ
ニレン、3-メチル-2-ブテニレン、3-又は4-ペン
テニレン、2-, 3-, 4-又は5-ヘキセニレン等が挙
げられる。

アシルとは炭素原子数1~7個の脂肪族又は芳香族カ

7

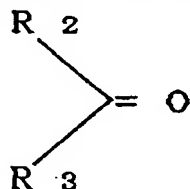
ルボン酸残基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル等が挙げられる。

アラルキルとは、芳香族環で置換された炭素原子数 1～4 個のアルキルを意味し、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が好ましい。

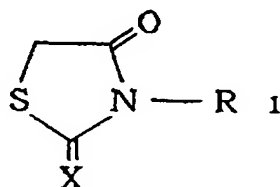
本発明の化合物 (I) の塩とは、生理的に許容される非毒性の塩であって、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩等の無機塩基、有機塩基との塩が挙げられる。

本発明の化合物 (I) 及びその塩は水和物又は溶媒和 *



(II)

(式中、R₂, R₃は前掲に同じ)



(III)

(式中、R₁, Xは前掲に同じ)

で示される化合物とを反応させることによって本発明の化合物 (I) を得ることが出来る。本反応は通常、適当な溶媒中で行われ、溶媒の具体的な例としては、酢酸、水、またはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ピリジン、シクロヘキサン及びベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類が挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、又は 2 種以上を混合して使用出来る。

本反応は有機酸塩、アルカリ金属アルコキサイド、無機塩基、または有機塩基の存在下に行うのが好ましく、有機酸塩の具体例としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸アンモニウム、ピペリジン鎖酸塩、ピペリジン安息香酸塩、ジエチルアミン有機酸塩が挙げられ、アルカリ金属アルコキサイドの具体例としては、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウムtert-ブトキサイド等が挙げられ、無機塩基の具体例としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、有機塩基の具体例としては、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-5-エン (以下 DBU と略す)、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノナン

8

*物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明の範囲に含まれる。

本発明の化合物 (I) は、1 個以上の炭素-炭素二重結合及び場合により、1 個以上の不斉炭素原子を有するもので、これらに基づく立体異性体が存在し得る。これらの立体異性体及びこれらの混合物も本発明の範囲に含まれる。

本発明の化合物 (I) は、例えば、次の (a)、

(b) の方法によって製造することができる。

(a)

一般式 (II)

で示される化合物と、一般式 (III)

-5-エン (以下 DBN と略す) 等が挙げられる。又、場合によっては前掲の塩類及び塩基に加えて無水酢酸または塩化亜鉛等を添加してもよい。反応温度は通常 0℃～200℃、好ましくは 0℃～120℃である。

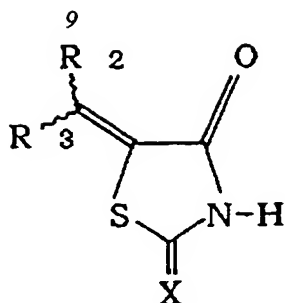
式 (I) において、R₁ が水素原子を意味する化合物は、反応の後処理条件等により、遊離カルボン酸またはその塩の形で得られる。遊離カルボン酸は対応する塩を塩酸のような酸で処理することによっても得られる。

式 (I) において R₁ が水素原子を意味する化合物は、式 (I) において R₁ が低級アルキルまたはアラルキルを意味する化合物を水、水とエタノール、メタノールの様なアルコール類との混液、水とジオキサン、テトラヒドロフランの様な環状エーテル類との混液又はこれらの混液中で重炭酸ナトリウム又は重炭酸カリウムを触媒に加水分解することによっても得られる。

式 (I) において、R₁ が低級アルキル基を意味する化合物は、式 (I) において R₁ が水素原子を意味する化合物と対応するアルコール類とを無触媒、または酸触媒の存在下、室温または加温することによっても得られる。

(b)

R₁ が低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい C₁-15 アルキルの場合は、一般式 (IV)



(IV)

(式中、 R_2, R_3 は前掲に同じ)
で示される化合物と、一般式 (V)

$R_1' - Y$ (V)

(式中、 R_1' は低級アルコキシカルボニルで置換されていてもよい C_{1-15} アルキルを意味し、 Y はハロゲン原子を意味する。)

であらわされる化合物とを反応させることによって、本発明の化合物 (I) を得ることができる。本反応は、塩基性触媒、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t -ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、DBU、D BN等の存在下、ジメチルホルムアミド (以下DMFと略す)、アルコール類、例えばメタノール、エタノール及びプロパノール等の溶媒中で行うのが好ましい。

上記のようにして製造される本発明の化合物 (I) は、必要に応じて常法により、前述したような塩に変えることができる。

本発明の化合物 (I) 又はその塩は、既知の精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又はイオン交換樹脂等を適宜組み合わせることにより、単離、精製することができる。

本発明の化合物 (I) 及びその塩は優れたAR阻害作用及び血糖降下作用を有し、糖尿病合併症等の予防及び治療に有用である。

本発明の薬理作用について以下に説明する。

試験例 AR阻害作用

本試験はS. ハイマン及びJ. H. キノシタの方法 (J. Biochem. 242 877~882 (1965)) に準拠した。

(粗酵素液の調製) ウイスター系ラットより摘出した水晶体を5mMリン酸緩衝液 (pH7.4, 1mMメルカプトエタノール含有) でホモジナイズしたのち、18,000 \times g, 20分間遠心分離した。ついで、その上清に固型硫酸を加えて塩析し、40%~75%飽和硫酸分画を粗酵素液とした。

(酵素活性の測定) 0.08Mリン酸緩衝液、0.47M硫酸リチウム、 1.76×10^{-4} M NADPH及び 1.76×10^{-3} グリセルアルデヒドから成る溶液 (pH6.2, 1.7ml)に諸濃度の被検化合物溶液 (0.2ml) を加えて30℃でインキュベートし、ついで粗酵素液 (0.1ml) を加えて反応を開始した。粗酵素液添加後の340nmにおける吸光度を、日立製ダブルビーム分光光度計 (150-20型) にて測定し、吸光度の減少から酵素活性を求めた。被検化合物のAR阻害作用は50

%阻害濃度 (IC_{50}) で表わした。結果を表1に示す。

表

1

試験化合物	IC_{50} (M)	試験化合物	IC_{50} (M)
1*	1.3×10^{-8}	49	1.8×10^{-8}
2	1.4×10^{-8}	50	2.1×10^{-8}
3	1.7×10^{-8}	51	1.6×10^{-8}
4	1.1×10^{-8}	52	1.8×10^{-8}
5	3.3×10^{-8}	53	3.5×10^{-8}
9	2.6×10^{-8}	54	4.4×10^{-8}
11	1.5×10^{-8}	56	4.1×10^{-8}
12	1.8×10^{-8}	63	1.9×10^{-8}
15	3.7×10^{-8}	64	3.8×10^{-8}
34	4.2×10^{-8}	66	3.9×10^{-8}
39	2.4×10^{-8}	68	4.9×10^{-8}
40	4.2×10^{-8}	70	3.1×10^{-8}
45	3.7×10^{-8}	73	3.5×10^{-8}
47	2.8×10^{-8}	74	3.1×10^{-8}
48	2.9×10^{-8}	クエルセチン	5.2×10^{-6}

* 実施例1の化合物を意味する(以下同じ)

本発明の化合物 (I) 及びその生理的に許容される塩類の投与経路としては、経口投与、非経口投与、直腸投与あるいは点眼投与のいずれでもよい。その投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状、年齢等により異なるが、通常0.1mg~10mg/kg/日である。本発明の化合物 (I) 又はその塩は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物 (I) 又はその塩と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば、乳糖、ブドウ糖、マンニト、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウ

ム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、カカオ脂、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、プロピレングリコール、水等が挙げられる。剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、点眼剤等が挙げられる。なお液体製剤にあつては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤、細粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物(1)又はその生理的に許容される塩を0.5%以上、好ましくは1~70%の割合で含有することが出来る。これらの製剤はまた、治療上価値ある値の成分を含有していてもよい。

本発明を更に詳細に説明するため、以下に参考例及び実施例をあげるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例 1

4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酪酸エチルエタノール(200ml)に金属ナトリウム(2.4g)を溶解した後、2-ハイドロキシナフトアルデヒド(17.2g)を加え、1時間還流の後、エタノールを留去した。残渣を乾燥DMF(110ml)に溶解し、4-ブロモ酪酸エチル(12.5g)を加えた後、60℃で4時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣をクロロホルムに溶解し、常法に従い、酸塩基処理をし、油状の目的物8.8gを得た。

参考例 2~4

参考例1における2-ハイドロキシナフトアルデヒドのかわりに対応するハイドロキシベンツアルデヒド誘導体、またはハイドロキシナフトアルデヒド誘導体を用い、参考例1と同様に反応・処理して以下に示す化合物を得た。

参考例2: 4-(2-ホルミル-4-クロロフェノキシ) 酪酸エチル

参考例3: 4-(2-ホルミル-4-ブロモフェノキシ) 酪酸エチル

参考例4: 4-(1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフチルオキシ) 酪酸エチル

参考例 5

(5-ブロモ-1-ホルミル-6-メトキシ-2-ナフチルオキシ) 酪酸エチル

エタノール(100ml)に金属ナトリウム(0.44g)を溶解したのち5-ブロモ-2-ハイドロキシ-6-メトキシ-2-ナフトアルデヒド(4.9g)を加え加温したのちエタノールを留去した。残渣にジメチルホルムアミド(100ml)および α -ブロモ酢酸メチル(2.2ml)を加え80℃で17時間攪拌した。冷却後、反応液を氷水に加えトルエンで抽出し水洗ののち芒硝乾燥し減圧下濃縮した。

残渣をエタノールより再結し4.2gの目的物を得た。mp154~157℃

参考例 6~9

参考例5における5-ブロモ-2-ハイドロキシ-6-メトキシ-2-ナフトアルデヒドのかわりに対応するハイドロキシベンツアルデヒド誘導体またはハイドロキシナフトアルデヒド誘導体を用い、参考例5と同様に反応・処理して、以下に示す化合物を得た。

参考例6: (2-ブロモ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) 酢酸メチル

参考例7: (2-クロロ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) 酢酸メチル

参考例8: (2-クロロ-4-ホルミル-1-ナフチルオキシ) 酢酸メチル

参考例9: (1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフチルオキシ) 酢酸メチル

参考例 10

2-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酪酸エチル

参考例1における4-ブロモ酪酸エチルの代わりに2-ブロモ酪酸エチルを用い参考例1と同様に反応・処理して油状の目的化合物を得た。

マスマスペクトルm/z: 286 (M⁺)

参考例 11

4-(4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ) クロトン酸エチル

4-ハイドロキシ-3-メトキシベンツアルデヒドと4-ブロモクロトン酸エチルとを参考例1と同様に反応・処理して油状の目的物を得た。

マスマスペクトルm/z: 264 (M⁺)

参考例 12

4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酪酸

4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酪酸エチル(8g)を水酸化ナトリウム(1.5g)の水(30ml)-エタノール(40ml)の混液中1時間加熱還流する。常法に従い後処理をしたのち、水より再結し、5.5gの目的物を得た。mp179~181℃

参考例 13~20

参考例12における4-(1-ホルミル-2-ナフチルオキシ) 酪酸エチルのかわりに対応するエステル化合物を用い参考例12と同様に反応・処理して以下に示す化合物を得た。

参考例13: 2-ブロモ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酪酸 mp118~120℃

参考例14: 2-クロロ-4-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酪酸 mp118~121℃

参考例15: 4-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) 酪酸 mp95~96℃

参考例16: 4-(4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ) 酪酸 mp100~103℃

mp176~179℃

参考例17: 1-ホルミル-2-ナフチルオキシ酢酸

参考例18: 4-クロロ-2-ホルミル-1-ナフチルオキシ酢酸
mp 180~182°C

参考例19: 5-ブロモ-1-ホルミル-6-メトキシ-2-ナフチルオキシ酢酸
mp 224~228°C

参考例20: 1-ホルミル-6,7-ジメトキシ-2-ナフチルオキシ酢酸
mp 213~219°C

参考例21

2-ホルミル-5-メトキシカルボニルメトキシピリジン

3-ハイドロキシ-6-ハイドロキシメチルピリジン (4g) を用時調製したナトリウムエトキサイド (金属ナトリウム 1.15g, エタノール 100ml) 溶液に溶解し 1 時間加熱還流後エタノールを留去した。残渣をジメチルホルムアミド (80ml) に溶解後ブROM酢酸メチルを加え、80°C, 3時間加熱後ジメチルホルムアミドを留去した。残渣を酢酸エチルで抽出後、芒硝乾燥し濃縮して得た油状物質をシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒: クロロホルム-メタノール) で精製して 2-ハイドロキシメチル-5-メトキシカルボニルメトキシピリジン (1.8g) を得た。本品 (0.85g) をクロロホルム (40ml) に溶解し二酸化マンガン (2.4g) を加えて 3 時間加熱還流した沈殿を濾過して除き熱クロロホルムで洗浄し濾液を芒硝で乾燥後濃縮し目的物 (0.63g) を得た。

mp 50~55°C

参考例22

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸

11-アミノウンデカン酸 (30.1g) の水溶液 (90ml) の中に氷冷水酸化カリウム (85%, 19.8g) の水溶液 (50ml) を加え室温下 1.5 時間搅拌した。二酸化炭素 (10ml) を加え室温下 0.5 時間搅拌後エーテルで洗浄しこの水層に別に調製したモノクロ酢酸 (14.6g) の炭酸カリ (20.7g) 水溶液 (120ml) を加え室温下一夜放置した。希塩酸で酸性とし室温下 1 時間搅拌し、沈殿を濾過し 6N 塩酸中で 100°C で 3 時間搅拌した。氷冷し析出した沈殿を濾過し酢酸エチルに溶解し n-ヘキサンを加え析出した結晶を濾去した。濾液を濃縮し残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結をくりかえし目的物を 16.7g 得た。mp 72~74°C

実施例 1

5- (3-カルボキシメトキシ-4-メトキシベンジリデン) -4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸 (0.70g), 3-ホルミル-6-メトキシフェノキシ酢酸 (0.78g) および無水酢酸ナトリウム (0.61g) を氷酢酸 (12ml) に溶解し、110°C で 48 時間加熱搅拌した。冷却後氷酢酸を留去し、残渣に希塩酸を加え 1 時間搅拌した。沈殿を濾取した後、水洗し、含水エタノールより再

結し目的物 0.2g を得た。

mp 250°C 以上

実施例 2

5- [2- (3-カルボキシプロポキシ) ベンジリデン] -4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸モノナトリウム塩

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸 (0.48g), 4- (2-ホルミル-フェノキシ) 酢酸 (0.52g) および無水酢酸ナトリウム (0.41g) を氷酢酸 (10ml) に溶解し、100°C で 56 時間加熱搅拌した。冷却後氷酢酸を留去し残渣を水洗後、メタノールより再結し目的物 0.45g を得た。mp 250°C 以上

実施例 3

5- (3-ブロモ-6-カルボキシメトキシベンジリデン) -4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン (0.42g), 4-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ酢酸 (0.80g) および無水酢酸ナトリウム (0.51g) を氷酢酸 (15ml) に溶解し、4.5 時間加熱還流した。冷却後水を加え 1 時間搅拌し沈殿を濾取しこれに希塩酸を加え 1 時間搅拌後沈殿を濾取し活性炭で処理したのちアセトン-水の混液より再結し目的物 0.46g を得た。m. p. 252~254°C

実施例 4

5- (2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン) -3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

1-ホルミル-2-ナフトキシ酢酸 (4.72g), 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン (3.2g) および無水酢酸ナトリウム (3.28g) を酢酸 (50ml) に溶解し 4 時間加熱還流した。冷却後、水を加え 1 時間搅拌後、析出した沈殿を濾取し、得た粗結晶に希塩酸を加え 1 時間搅拌し結晶を濾取した。活性炭処理をし、アセトン-水の混液より再結し目的物 4.3g を得た。m. p. 206~209°C

実施例 5~96

対応する原料化合物を用い、実施例 1 と同様に反応、処理して以下に示す化合物を得た。

実施例 5

5- (2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン) -4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 231~234°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例 6

5- (2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン) -4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(マススペクトル m/z: 403 (M⁺))

実施例 7

5- (1-カルボキシメトキシ-4-クロロ-2-ナフチルメチレン) -4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 250°C 以上 / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

15

実施例 8

5 - (1 - カルボキシメトキシ - 4 - クロロ - 2 - ナフチルメチレン) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 224 ~ 226°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 9

5 - (1 - カルボキシメトキシ - 4 - クロロ - 2 - ナフチルメチレン) - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - 酢酸

(mp 250°C 以上 / 再結晶溶媒: アセトニトリル - 水)

実施例 10

5 - (4 - クロロ - 1 - メトキシカルボニルメトキシ - 2 - ナフチルメチレン) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 181 ~ 183°C / 再結晶溶媒: エタノール - 水)

実施例 11

5 - (5 - プロモ - 2 - カルボキシメトキシ - 6 - メトキシ - 1 - ナフチルメチレン) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 215 ~ 220°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 12

5 - (5 - プロモ - 2 - カルボキシメトキシ - 6 - メトキシ - 1 - ナフチルメチレン) - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - 酢酸

(mp 135 ~ 143°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 13

5 - [6 - (3 - エトキシカルボニルプロポキシ) - 2 - ハイドロキシ - 1 - ナフチルメチレン] - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 137 ~ 142°C / 再結晶溶媒: クロロホルム - n - ヘキサン)

実施例 14

5 - [2 - (3 - エトキシカルボニルプロポキシ) - 6 - ハイドロキシ - 1 - ナフチルメチレン] - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 124 ~ 129°C / 再結晶溶媒: クロロホルム - n - ヘキサン)

実施例 15

5 - [2 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 1 - ナフチルメチレン] - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - 酢酸

(mp 159 ~ 161°C / 再結晶溶媒: 酢酸エチル - n - ヘキサン)

実施例 16

5 - [2 - (3 - カルボキシプロポキシ) - 1 - ナフチルメチレン] - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 93 ~ 95°C / 再結晶溶媒: 酢酸エチル - n - ヘキサン)

実施例 17

16

5 - [2 - カルボキシ - 1 - メチルエトキシ] - 1 - ナフチルメチレン] - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 157 ~ 164°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 18

5 - (6 - プロモ - 2 - カルボキシメトキシ - 1 - ナフチルメチレン) - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - 酢酸

(マススペクトル m/z: 481, 483 (M⁺))

10 実施例 19

5 - [6 - プロモ - 2 - (3 - カルボキシプロポキシ - 1 - ナフチルメチレン) - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 181 ~ 188°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 20

5 - [6 - プロモ - 2 - (3 - カルボキシプロポキシ - 1 - ナフチルメチレン) - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 100 ~ 103°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

20 実施例 21

5 - [6 - プロモ - 2 - (3 - カルボキシプロポキシ - 1 - ナフチルメチレン) - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - 酢酸

(mp 129 ~ 134°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 22

5 - [2 - (2 - カルボキシエトキシ) - 1 - ナフチルメチレン] - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 175 ~ 185°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 23

5 - [2 - (2 - カルボキシエトキシ) - 1 - ナフチルメチレン] - 3 - メチル - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 152 ~ 157°C / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 24

5 - [2 - (2 - カルボキシエトキシ) - 1 - ナフチルメチレン] - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン - 3 - 酢酸

(mp 117 ~ 123°C / 再結晶溶媒: 酢酸 - 水)

実施例 25

5 - (5 - プロモ - 2 - カルボキシメトキシ - 6 - メトキシ - 1 - ナフチルメチレン - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(マススペクトル m/z: 453, 455 (M⁺))

実施例 26

5 - (2 - カルボキシメトキシ - 6, 7 - ジメトキシ - 1 - ナフチルメチレン) - 4 - オキソ - 2 - チオキソチアゾリジン

(mp 250°C 以上 / 再結晶溶媒: アセトン - 水)

実施例 27

50 5 - (2 - カルボキシメトキシ - 6, 7 - ジメトキシ -

17

1-ナフチルメチレン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 250~255°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例28

5-[2-(3-カルボキシメトキシ-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 246~248°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例29

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 201~206°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例30

5-[2-(3-カルボキsproポキシ)-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 175~180°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例31

5-[2-(3-カルボキsproポキシ)-6,7-ジメトキシ-1-ナフチルメチレン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 203~206°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例32

5-(6-プロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 253~257°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例33

5-(6-プロモ-2-カルボキシメトキシ-1-ナフチルメチレン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 210~215°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例34

5-[2-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 225~257°C (分解) / 再結晶溶媒: メタノール)

実施例35

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 250°C 以上 / 再結晶溶媒: 酢酸-エタノール)

実施例36

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 237~241°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例37

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-5-クロロベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(9)

18

ジン

(mp 197~203°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例38

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-5-クロロベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 157~162°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例39

5-[2-(3-カルボキシプロポキシ)-5-クロロベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 203~206°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例40

5-[5-プロモ-2-(3-カルキシルプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 212~220°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例41

5-[5-プロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 167~170°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例42

5-[5-プロモ-2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 209~217°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例43

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 244~250°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例44

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
mp 215~219°C (分解) / 再結晶溶媒: メタノール

実施例45

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 241~246°C / 再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例46

5-[4-(2-カルボキエトキシ)ベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸

(mp 207~208°C / 再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例47

5-[4-(2-カルボキエトキシ)-3-メトキシベンジリデン]-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 232~236°C / 再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例48

19

5 - (2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 253~255°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例49

5 - (2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 235~240°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例50

5 - (2-カルボキシメトキシ-5-クロロベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 208~212°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例51

5 - (5-ブロモ-2-カルボキシメトキシベンジリデン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 239~243°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例52

5 - (5-ブロモ-2-カルボキシメトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 200~204°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例53

5 - (4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸モノナトリウム塩

(mp 260°C以上 / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例54

5 - (2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 250°C以上 / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例55

5 - (2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 208~212°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例56

5 - (4-メトキシカルボニルメトキシ-3-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 260°C以上 / 再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例57

5 - (4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸

(mp 213~218°C / 再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例58

5 - (2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジ

20

リデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸

(mp 212~214°C / 再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例59

5 - (4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 203~208°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例60

5 - (2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 163~165°C / 再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例61

5 - (3-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジンモノナトリウム塩

(mp 260°C以上 / 再結晶溶媒: 酢酸-メタノール)

実施例62

5 - [3 - (3-エトキシカルボニル-2-プロピルニルオキシ) - 4-メトキシベンジリデン] - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 160~163°C / 再結晶溶媒: メタノール)

実施例63

5 - (2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 207~212°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例64

5 - (2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 224~229°C / 再結晶溶媒: メタノール-水)

実施例65

5 - (3-ブロモ-4-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 261~268°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例66

5 - (3-ブロモ-4-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 221~224°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例67

5 - (3-ブロモ-4-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン) - 3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 217~225°C / 再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例68

5 - (4-カルボキシメトキシ-3-クロロ-5-メトキシベンジリデン) - 4-オキソ-2-チオキソチア

50

21

ソリジン-3-酢酸

(mp 229~235°C/再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例69

5-(4-カルボキシメトキシ-3-クロロ-5-メトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 224~246°C/再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例70

5-(3,5-ジブromo-5-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 241~247°C/再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例71

5-(3,5-ジブromo-5-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 250°C以上/再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例72

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 255~259°C/再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例73

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 233~239°C/再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例74

5-(2-カルボキシメトキシ-3,5-ジクロロベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

(mp 238~243°C/再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例75

5-(3,5-ジブromo-5-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 250°C以上/再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例76

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン

(mp 209~211°C/再結晶溶媒: メタノール)

実施例77

5-(2-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン

(mp 230~232°C/再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例78

5-(4-カルボキシメトキシ-3-メトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン

(mp 250°C以上/再結晶溶媒: メタノール)

実施例79

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン

22

(mp 260~262°C/再結晶溶媒: メタノール)

実施例80

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)チアゾリジン-2,4-ジオン-3-酢酸メチル

mp 64~67°C/再結晶溶媒: アセトン-n-ヘキサン

実施例81

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 253~255°C/再結晶溶媒: 酢酸-水)

10 実施例82

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸

(mp 236~238°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例83

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酪酸

(mp 250°C以上/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例84

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ヘキサン酸

(mp 190~193°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

20 実施例85

5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸

(mp 183~187°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例86

3-アミノ-5-(4-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 223~226°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

30 実施例87

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-3-メチル-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 220~221°C/再結晶溶媒: 酢酸-水)

実施例88

3-アミノ-5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 203~210°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例89

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸

(mp 166~169°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

40 実施例90

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酪酸

(mp 168~172°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例91

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ヘキサン酸

(mp 176~178°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

50 実施例92

23

5-(2-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸
(mp 137~140°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例93

5-(3-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-プロピオン酸
(mp 210~212°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例94

5-(3-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-ウンデカン酸
(mp 145~146°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例95

3-アミノ-5-(3-カルボキシメトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン
(mp 240~242°C/再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例96

3-ベンゾイルアミノ-5-(2-カルボキシメトキシ-5-メトキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

(mp 130~132°C/再結晶溶媒: アセトン-水)

実施例97

5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ピリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン

24

-3-酢酸

2-メトキシ-5-メトキシカルボニルメトキシピリジン (2.1g), 4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸 (2.1g), 無水酢酸ナトリウム (1.78g) および氷酢酸 (20ml) の混合物を 110°C で 48 時間攪拌した。反応終了後、減圧下で酢酸を留去し、希塩酸を加え、生じた沈殿を濾取し、これを酢酸-水の混液に溶解し活性炭処理をしたのち、エタノール-水の混液より再結晶し、5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ピリジニルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン酢酸 1.4g を得た。

実施例98

5-(5-シカルボキシメトキシ-2-ピリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸

実施例97で得た 5-(5-メトキシカルボニルメトキシ-2-ピリジルメチレン)-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-酢酸 (0.7g) を重炭酸ナトリウム (0.36g), 水 (30ml), エタノール (80ml) の混液中、2.5 時間加熱還流した。冷却後、エタノールを留去し、希塩酸を加え、析出した沈殿を濾取し、アセトン-水より再結晶し目的物 (0.2g) を得た。 mp 241~244°C

フロントページの続き

- (56) 参考文献 特開 昭57-28074 (JP, A)
特開 昭57-40478 (JP, A)
特開 昭60-136575 (JP, A)
特開 昭60-156387 (JP, A)
特開 昭61-27984 (JP, A)
特開 昭61-53271 (JP, A)
特開 昭61-56175 (JP, A)